

主 論 文 要 旨

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	中 村 善 雄
------	---------	---	-----	---------

主 論 文 題 名

Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy

(進行期悪性黒色腫に対するニボルマブ：治療前予後因子と治療中の早期マーカー)

(内 容 の 要 旨)

抗programmed cell death 1 (PD-1) 抗体であるニボルマブは、進行性悪性黒色腫に対し最も有効な薬物の1つである。ニボルマブによる治療を行った進行期悪性黒色腫患者のバイオマーカーとして、腫瘍細胞由来のもの (programmed cell death ligand 1 [PD-L1] 発現、腫瘍組織適合遺伝子クラス II 発現、遺伝子変異量、腫瘍特異的変異抗原など) や、免疫細胞由来のもの (腫瘍浸潤細胞障害性Tリンパ球、末梢血中の制御性T細胞数、抗原特異的T細胞数など) が報告されている。一方で、日常診療における臨床的な予後予測因子としてはこれまでに血清乳酸デヒドロゲナーゼ (lactate dehydrogenase: LDH) や皮膚有害事象 (白斑) などとの関連が少数報告されているが、臨床データを用いた包括的な解析はされていない。

本研究は国立がん研究センター中央病院及び慶應義塾大学病院において、2014年7月から2016年7月までの間にニボルマブで治療された切除不能なステージIIIまたはIVの悪性黒色腫患者98人の臨床情報、画像所見、血液検査データを後ろ向きに収集し、日常診療で有用な臨床的予後予測因子について解析した。ニボルマブは全例で2mg/kgを3週毎に投与された。

ニボルマブでの治療を受けた98例の最良総合効果率は22.4%、最良疾患制御率は46.9%、生存期間中央値は13.0ヶ月であった。治療前の予後予測因子に関しては、患者の全身状態を示すパフォーマンスステータス (eastern cooperative oncology group [ECOG] performance status: PS) ≥ 1 、最大腫瘍径 ≥ 30 mm、末梢血LDH高値および末梢血C反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP) 高値が全生存期間の低下と有意に関連していた。これら4因子の多変量解析では、PSとLDHが全生存期間に影響する独立変数であった。また、治療開始後早期に予後予測を可能とする因子 (早期マーカー) として、投与後第3週、第6週の末梢血リンパ球数 ≥ 1000 / μ lおよび末梢血好中球数 < 4000 / μ l が有用であり、全生存期間の延長と相関していることが明らかになった。

本研究より、実診療において有用な治療前の予後予測因子として、既報告のLDHに加えてPS、CRP、腫瘍最大径が有用であり、治療開始後の早期マーカーとしては末梢血リンパ球数および末梢血好中球数が有用であることが示唆された。ニボルマブ治療の効果予測因子が確立されることで、日常診療における適切な治療選択に繋がることが期待される。